

## Naltreksoni ja bupropioni

*Mysimba 8 mg/90 mg depottabletit, Orexigen Therapeutics Ireland Limited*

**Mysimba on tarkoitettu vähäkalorisen dieetin ja lisätyn liikunnan ohella painon hallintaan lihaville potilaille (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Mysimba on tarkoitettu myös niille liikapainoisille potilaille, joilla on vähintään yksi liikapainoon liittyvä sairaus.**

Lihavuudella tarkoitetaan rasvakudoksen ylimäärää. Se voidaan luokitella painoindeksin (body mass index, BMI) perusteella. Lihavuudeksi katsotaan tilanne, jossa henkilön BMI on vähintään 30,0 kg/m<sup>2</sup>. Liikapaino (ylipaino) on kyseessä silloin, kun BMI on 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>.

Lihavuus on tyypin 2 diabeteksen tärkein riskitekijä. Lihavuus altistaa myös sydän- ja verisuonisairauksille, useille syöville, sappi- ja haimasairauksille, dementialle, masennukselle, uniapnealle, kihdille, nivelrikolle ja muille tuki- ja liikuntaelinsairauksille. Lihavuus lisää kuolemanvaaraa ja heikentää monin tavoin elämänlaatua. Jo 5–10 %:n painonpudotuksella saavutettaisiin merkittäviä terveyshyötyjä.

Painonhallinnassa keskeisiä tekijöitä ovat liikunnallinen elämäntapa, suositusten mukainen ruokavalio ja riittävä uni. Elintapaohjauksen lisäksi voidaan käyttää erittäin niukkaenergiaista ruokavaliota, lääkitystä ja leikkaushoitoa. Viime aikoina lihavuuden hoitoon on ollut Suomessa käytössä ainoastaan yksi lääke, orlistaatti.

Mysimba on tarkoitettu vähäkalorisen dieetin ja lisätyn liikunnan ohella painon hallintaan aikuisille ( $\geq 18$  vuotiaille), joilla lähtötilanteessa BMI on

- vähintään 30 kg/m<sup>2</sup> (lihavuus) tai
- vähintään 27 kg/m<sup>2</sup> mutta alle 30 kg/m<sup>2</sup> (ylipaino), kun potilaalla on yksi tai useampi liikapainoon liittyvä liitännäissairaus (esim. tyypin 2 diabetes, dyslipidemia tai hoitotasapainossa oleva verenpainetauti).

Mysimba-hoidon vasta-aiheita on lukuisia, ja niihin kuuluvat muun muassa kontrolloimaton hypertensio, epilepsia, bipolaarinen mielialahäiriö, bulimia tai anorexia nervosa ja samanaikainen monoamiinioksidaasin estäjien käyttö. Vasta-aiheita ovat myös samanaikainen alkoholi- tai bentsodiatsepiinivieroitushoito sekä krooninen opioidi- tai opioidiagonistiriippuvuus (esim. metadoni) ja parhaillaan käynnissä oleva opiodivieroitushoito.

Mysimba otetaan mieluiten ruoan kanssa, sillä tiedetään, että sekä naltreksonin että bupropionin pitoisuudet plasmassa ovat tällöin suurempia. Hoitoa aloitettaessa annosta suurennetaan 4 viikon aikana taulukon 1 mukaisesti.

Hoidon jatkumisen tarve pitää arvioida 16 viikon jälkeen ja uudelleen vuosittain. Hoito pitää lopettaa 16 viikon kuluttua, ellei potilaan paino ole alentunut vähintään 5 % lähtöpainosta.

### Farmakologia

Naltreksoni on myy-opioidiantagonisti, ja bupropioni on heikko dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Tarkkaa naltreksoni-bupropioniyhdistelmän ruokahalua vähentävää mekanismia ei täysin tunneta.

Koska naltreksoni on myy-opioidiantagonisti, ei naltreksoni-bupropionitabletteja saa antaa potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti opioidilääkitystä. Ajoittain opioidihoitoa tarvitsevien potilaiden naltreksoni-bupropionihoito on keskeytettävä tilapäisesti, eikä opioidin annosta suurenneta yli tavanomaisen. Vieroitusoireiden välttämiseksi naltreksoni-bupropionihoitoa voidaan käyttää varoen vasta, kun jatkuvan opioidin käytön lopettamisesta on kulunut 7–10 vuorokautta.

Harvinaisia neuropsykiatrisia haittavaikutuksia tai alentunutta alkoholin sietokykyä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Siksi alkoholin käyttö pitää minimoida tai siitä tulee kokonaan pidättäytyä naltreksoni-bupropionihoidon aikana.

Naltreksoni-bupropionitablettien oraalisen kerta-annoksen jälkeen naltreksonin huippupitoisuus saavutetaan noin 2 tunnin ja bupropionin noin 3 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Naltreksoni ja bupropioni imeytyvät hyvin maha-suolikanavasta, mutta naltreksonilla on huomattava ensikierron metabolia, minkä vuoksi vain 5–6 % siitä pääsee muuttumattomana systeemiverenkiertoon.

Naltreksonin päämetaboliitti on 6-beeta-naltreksoli. Se on vähemmän potentti kuin naltreksoni, mutta se eliminoituu hitaammin ja saavuttaa sen vuoksi paljon suuremmat pitoisuudet verenkierrossa kuin naltreksoni. Naltreksoni ja 6-beeta-naltreksoli eivät metaboloitu CYP-välitteisesti. Naltreksoni ja sen metaboliitit erittyvät pääosin munuaisten kautta.

Bupropioni metaboloituu lähes kokonaan kolmeksi aktiiviseksi metaboliitiksi ja päämetaboliitikseen hydroksibupropioniksi pääasiallisesti CYP2B6:n kautta. CYP2B6-entsyymiä indusoivat tai estävät lääkkeet voivat vaikuttaa naltreksoni-bupropioniyhdistelmän tehoon. Bupropioni erittyy suurimmaksi osaksi virtsaan ja lähes kokonaan metaboliitteina.

Bupropioni ja hydroksibupropioni estävät CYP2D6-entsyymiä. Naltreksoni-bupropioni lisäsi metoprololin AUC-arvon noin nelinkertaiseksi verrattuna arvoon pelkän metoprololin annostelun jälkeen. Bupropionia pitää antaa varoen samanaikaisesti CYP2D6-entsyymin kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

**Taulukko 1.** Mysimban annostus.

	Mysimban annos	Naltreksonihydrokloridin vrk-annos	Bupropionihydrokloridin vrk-annos
<b>Viikko 1</b>	1 tabletti aamulla	8 mg	90 mg
<b>Viikko 2</b>	1 tabletti aamulla, 1 tabletti illalla	16 mg	180 mg
<b>Viikko 3</b>	2 tablettia aamulla, 1 tabletti illalla	24 mg	270 mg
<b>Viikosta 4 lähtien</b>	2 tablettia aamulla, 2 tablettia illalla	32 mg	360 mg

### Teho

Mysimba-valmisteen tehoa ja turvallisuutta liikalihavuuden hoidossa yhdessä elämäntapamuutosten kanssa arvioitiin neljässä vaiheen III tutkimuksessa. Tutkittavia oli yhteensä 4 536, ja heidät satunnaistettiin saamaan joko naltreksoni-bupropionia tai lumetta (taulukko 2).

Tutkimuksessa NB-302 oli intensiivinen käyttäytymisen muutokseen tähtäävä ohjelma. Tutkimuksessa NB-304 tutkimuspotilailla oli riittävästi kontrolloitu tyyppi 2 diabetes (HbA1C > 7 %).

**Taulukko 2.** Mysimba-valmisteen vaiheen III tutkimukset. Prosentuaalisen painon alenemisen analyysi perustui Intention-to-Treat-populaatioon (ITT) käyttäen viimeisimpään havaintoon pohjautuvaa analyysia (last observation carried forward). Vähintään 5:n tai 10 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuuden analyysissä käytettiin kaikkien satunnaistettujen henkilöiden lähtötason mittausta (baseline observation carried forward).

	NB-301	NB-302	NB-303	NB-304
<b>Kesto (vko)</b>	56	56	28	56
<b>Prosentuaalinen painon aleneminen</b>				
<b>Potilaita</b>	Mysimba 538 Lume 536	Mysimba 565 Lume 196	Mysimba 943 Lume 474	Mysimba 321 Lume 166
<b>Keskimääräinen paino lähtötilanteessa (kg)</b>	Mysimba 99,8 Lume 99,5	Mysimba 100,3 Lume 101,8	Mysimba 100,4 Lume 99,4	Mysimba 104,2 Lume 105,3
<b>Painon laskun keski-arvo (%-muutos)</b>	Mysimba -5,4* Lume -1,3	Mysimba -8,1* Lume -4,9	Mysimba -5,7* Lume -1,9	Mysimba -3,7* Lume -1,7
<b>Vähintään 5:n tai 10 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuus</b>				
<b>Potilaita</b>	Mysimba 583 Lume 581	Mysimba 591 Lume 202	Mysimba 1 001 Lume 495	Mysimba 335 Lume 170
<b>≥ 5 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuus</b>	Mysimba 31 %* Lume 12 %	Mysimba 46 %* Lume 34 %	Mysimba 42 %* Lume 14 %	Mysimba 28 %* Lume 14 %
<b>&gt; 10 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuus</b>	Mysimba 17 %* Lume 5 %	Mysimba 30 %* Lume 17 %	Mysimba 22 %* Lume 16 %	Mysimba 13 %* Lume 5 %

\* Tilastollisesti merkitsevä ero lumeeseen verrattuna

Tutkimuksissa potilaiden lähtötilan BMI:n keskiarvo oli 36 kg/m<sup>2</sup>, 25 %:lla oli verenpainetauti, 33 %:lla oli paastoverensokeri vähintään 5,6 mmol/l, 54 %:lla oli dyslipidemia ja 11 %:lla tyyppi 2 diabetes. Potilaiden keski-ikä oli 46 vuotta, ja heistä 83 % oli naisia.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat prosentuaalinen painon aleneminen ja niiden henkilöiden osuus, joilla saavutettiin vähintään 5 %:n painon aleneminen (taulukko 2). Vähintään 10 % painon alenemisen saavuttaneiden osuus oli yksi lukuisista toissijaisista päätetapahtumista. Noin puolet sekä naltreksoni-bupropionia että lumetta saaneista potilaista keskeytti tutkimuksen ennen aikaisesti. Sen vuoksi analyysit on tehty myös niistä potilaista, jotka olivat tutkimuksessa loppuun saakka (ks. valmisteyhteenveto).

Tutkimuksissa painon prosentuaalinen aleneminen oli suurempaa naltreksoni-bupropionivalmistetta kuin lumetta saaneilla. Lisäksi vähintään 5:n tai 10 %:n painonlaskua havaittiin useammin naltreksoni-bupropioniryhmässä kuin lumeryhmässä. Tyyppi 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä (tutkimus NB-304) naltreksoni-bupropioni paransi verensokeritasapainoa kuvaavia muuttujia lumeeseen verrattuna.

### Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa 24 % naltreksoni-bupropioniyhdistelmää saaneista ja 12 % lumetta saaneista keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ummetus, oksentelu, huimaus ja kuiva suu. Hoidon lopettamiseen useimmin johtaneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi, päänsärky, huimaus ja oksentelu.

Bupropionin käyttöön liittyy annokseen suhteessa oleva epilepsiakohtausten riski. Tutkimuksissa Mysimbaa saaneista potilaista kaksi sai epilepsiakohtauksen, lumetta saaneista ei yksikään.

### Pohdinta

Lihavuus on suuri kansanterveysongelma, jonka hoitoon kaivataan myös uusia lääkkeellisiä keinoja. Mysimban lisäksi myyntiluvan painonhallintaan on hiljattain saanut liraglutidia sisältävä Saxenda-valmiste. Valmistetta ei ole verrattu toisiinsa samassa tutkimuksessa. Mysimba on suun kautta annosteltava valmiste, mikä saattaa joidenkin potilaiden näkökulmasta olla etu verrattuna pistettävään valmisteeseen.

Vaikuttaa siltä, että tutkimuksissa lääkkeiden vaikutus nautitun energiamäärän vähentämisen ja liikunnan lisäämisen rinnalla on rajallinen, muutamia kiloja. Hoitovaste on yksilöllinen; jotkut eivät hyödy lääkkeestä, kun taas toisilla lääkitys tehostaa merkittävästi painonpudotusta. Kuitenkin jo 5 %:n painonpudotuksella olisi saavutettavissa terveyshyötyjä. Mysimba-valmisteen käyttöä ei tule jatkaa, ellei potilaan paino ole laskenut vähintään 5 % lähtöpainosta 16 viikon hoidon aikana.

Lihavuuden lääkehoito tulisi suunnata ensisijaisesti niille henkilöille joiden riski sairastua lihavuuteen liittyyiin sairauksiin on suuri tai joilla painonpudotus on tärkeä osa sairauden hoitoa. Lisäksi tarvitaan motivaatiota ja sitoutumista pitkäkestoiseen painon laskuun ja elämäntapamuutoksiin. Lääkkeen avulla laihdutetut kilot saattavat tulla nopeasti takaisin lääkkeen lopettamisen jälkeen. Siksi lääkehoidon tarve saattaa kestää useita vuosia.

Annikka Kalliokoski  
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 10.7.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdestä 27.8.2015.

Kiitos ylilääkäri Eeva-Sofia Leinoselle artikkelin kommentoinnista.

Takaisin

### HYVÄ TIETÄÄ

Mysimba-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 26.3.2015.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

---

#### KIRJALLISUUTTA

---

Lihavuus (aikuiset). Käypä hoito -suositus (päivitetty 13.9.2013). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Uusitupa M, Savolainen M. Mitä lihavuuden lääkeshoidossa on luvassa? Suom Lääkäril 2011; 66(39): 2864–6.

---